Lane Medical Library

Serumeiweiss, Reststickstoff, Harnstoffstickstoff, Aminosäurestickstoff, Harnsäure und praeformiertes Kreatinin im Blutserum bei nichtgraviden und graviden Frauen, sowie bei Mutter und Kind unmittelbar nach der Geburt.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Bad. Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

Vorgelegt von

Julius Vock

aus Mannheim.

MANNHEIM
BUCHDRUCKEREI VON FRANZ EYER
1927.

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Moro.

Referent:
Prof. Dr. v. Oettingen.

1927.

Lebenslauf.

Geboren am 12. April 1903 in Mannheim als Sohn des Kaufmanns Julius Vock, absolvierte ich 1921 die Oberrealschule in Mannheim.

Nach Immatrikulation an der Universität Heidelberg 1921 oblag ich in fünf vorklinischen und fünf klinischen Semestern dem Studium der Medizin.

Im Frühjahr 1926 legte ich in Heidelberg das medizinische Staatsexamen ab.

Julius Vock.

Serumeiweiss, Reststickstoff, Harnstoffstickstoff, Aminosäurestickstoff, Harnsäure und präformiertes Kreatinin im Blutserum bei nichtgraviden und graviden Frauen, sowie bei Mutter und Kind unmittelbar nach der Geburt

von

Julius Vock.

In der Geburtshilfe interessieren seit langer Zeit die Veränderungen, welche sich im Organismus der schwangeren gegenüber der nichtschwangeren Frau finden. Ueber den ausgedehnten Organveränderungen, die Gegenstand pathologisch-histologischer Untersuchungen sind, sind es charakteristische Blutveränderungen, auf die in neuerer Zeit das Interesse der Untersucher sich konzentriert hat. Neben den vergleichenden Untersuchungen des Blutes von schwangeren und nichtschwangeren Frauen interessieren analoge Untersuchungen des mütterlichen und kindlichen Blutes. Man geht hierbei von der Hoffnung aus, auch für die Frage des plazentaren Stoffwechsels gewisse Anhaltspunkte zu finden. Wenn in der Literatur in neuerer Zeit derartige Arbeiten sich häufen, so liegt der Grund hierfür im Wesentlichen darin, daß die Ausarbeitung moderner minimetrischer Arbeitsmethoden uns gestattet, in kleinen Blut- oder Serummengen exakte quantitative Analysen auszuführen.

In der vorliegenden Arbeit habe ich mir zur Aufgabe gestellt, die Eiweiß- und Stickstoffverhältnisse im Blute normaler, gesunder wie toxischer schwangerer Frauen, ebenso von Mutter und Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt, vergleichend zu untersuchen. Im einzelnen habe ich den Serumeiweißgehalt, wie den Reststickstoff und seine wichtigsten Fraktionen bestimmt.

Bevor ich mit den Resultaten meiner Untersuchungsreihen beginne, möchte ich einige kurze Bemerkungen über die allgemeine Methodik machen.

Das Blut wurde bei der nüchternen Normalen und Schwangeren aus der Armvene entnommen, ebenso bei der Mutter unmittelbar nach der Geburt und Ausstoßung der Plazenta. Das kindliche Blut wurde nach der Abnabelung aus dem Nabelschnurrest, der zur Plazenta zieht, gewonnen. Hierbei wurde jedes Drücken und Ausstreifen der Nabelschnur so weit wie möglich vermieden, um eine Verdünnung und Haemolyse des kindlichen Bluts durch beigemischten Gewebssaft zu umgehen. Zur weiteren Vermeidung der Haemolyse wurde das Blut in paraffinierten Zentrifugiergläsern aufgefangen und nach kurzem Gerinnenlassen das Abpressen des Serums durch Ausschleudern in der Zentrifuge beschleunigt. Somit wurde eine verhältnismäßig rasche Trennung von Blutkuchen und Serum erzielt. Sämtliche Untersuchungen wurden im Serum vorgenommen, was sich bei der Anwendung mehrerer Methoden zu verschiedenen Bestimmnngen als praktisch erwies. Nach Gewinnung des Serums wurde zunächst die Eiweißbestimmung im Refraktometer durchgeführt und dann, da meine Untersuchungen alle im Serumfiltrat angestellt werden mußten, gleich die erforderliche Menge Serum enteiweißt. Zur

Enteiweißung

wurde eine 1.55 % Lösung von Uranylacetat benützt. Ein Teil Serum wurde mit drei Teilen Wasser und einem Teil Fällungsmittel versetzt, in einem Erlenmeyer-Kölbchen gut geschüttelt und nach kurzem Stehen das Filtrat von dem Niederschlag mittels eines Faltenfilters getrennt. In dem klaren Filtrat nahm ich die entsprechenden Bestimmungen vor, deren spezielle Methoden bei Besprechung der jeweiligen Untersuchungsreihen in kurzen Umrissen dargelegt werden sollen. Dabei konnten nicht alle Bestimmungen immer in ein und demselben Serum durchgeführt werden, da die erhaltene Serummenge in den meisten Fällen nur zu einer gewissen Anzahl von Untersuchungen ausreichte.

Ich beginne mit den Arbeiten über das

Serumeiweiß.

Bezüglich vergleichender Untersuchungen des Serumeiweißprozentgehaltes im Blute der schwangeren und nichtschwangeren Frau finde ich in der Literatur Arbeiten von folgenden Autoren, deren Resultate ich in kurzem Ueberblick zusammenfasse:

Zangemeister (8)	Normale Nichtgravide	8.15 %
	„ Gravide	6.32 %
	intra partum	6.68 %
Lewinski (6)	Normale Nichtgravide	7.29 %
	„ Gravide	7.50 %
Scipiades und	Normale Gravide	7.50 %
Farkas (6)	intra partum	7.60 %
Reineri (6)	Gravide	vermindert
Landsberg (6)	Normale Nichtgravide	7.01 %
	„ Gravide	6.54 %
	intra partum	6.57 %
Dienst (3)	Normale Nichtgravide	7.17 %
	„ Gravide	6.49 %
Giovanni (4)	Normale Nichtgravide	8.78 %
	„ Gravide	7.93 %

Eckelt (7) In der Schwangerschaft sinkt der Eiweißgehalt um fast ein Prozent unter die untere Grenze des Normalen.

Mahnert (12) Er findet eine durchschnittliche Erniedrigung des Serumeiweißprozentgehaltes in der zweiten Hälfte der Gravidität gegenüber der Norm.

Bergmann (2) „Zusammenfassend können wir feststellen, daß wir für die zweite Hälfte der Schwangerschaft die von Zangemeister bereits 1903 und 1919 aufgefundene Eiweißverarmung des Blutes mit Hilfe der Refraktometrie und Erythrocytenzählung neuerdings bestätigen konnten."

Ein Ueberblick über die vorliegenden Resultate zeigt, daß übereinstimmend eine Eiweißverarmung des Serums in der Gravidität festgestellt werden konnte.

Meine Eiweißbestimmungen ergeben ein gleiches Resultat. Sie wurden mit Hilfe der Refraktometrie durchgeführt und zwar wurde ein Zeiß-Eintauch-Refraktometer verwendet und die Reiß'sche Tabelle zur Umrechnung der Skalenteile des Eintauchrefraktometers bei 17.5 Grad C. in Eiweißprozente hinzugezogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle I niedergelegt. Sie zeigen nicht die großen Unterschiede der Mittelwerte, wie sie die Literatur angibt. Doch besteht, wie aus meinen Zahlen hervorgeht, eine ausgesprochene

Tendenz zu einem niederen Eiweißprozentgehalt der graviden im Vergleich zur normalen Frau. Diese Befunde wurden durch gleichlaufende Gesamtstickstoffbestimmungen, aus denen der Serumeiweißprozentgehalt sich berechnen läßt, kontrolliert und bestätigt. Die Werte liegen im allgemeinen etwas tiefer, zeigen aber die gleichen Differenzen. Sie sind in Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle I.

Normale %		Schwang. % 7—10 Monat		Mütter %		Kind %
Schw. E.	7.89	L.	9.20	E.	7.63	6.10
Bo.	8.45	M.	7.74	Tr.	7.24	6.55
H·	8.30	A.	8.49	Tre.	6.23	6.98
Hc.	8.30	C.	8.30	N.	7.46	7.20
G.	7.74	Bu.	8.06	Treu.	8.10	5.90
Gr.	8.40	Ge.	8.60	Wei.	8.41	5.68
Ub.	8.71	Fe.	7.85	Bwe.	7.96	6.03
		Ko.	8.06	Lu.	6.25	6.03
		Fo.	7.61	Be.	8.10	6.77
		Ra.	7.96	Wa.	7.29	5.92
		Em.	8.36	St.	6.98	6.21
		Pa.	8.98	Sc.	7.29	6.21
		Ste.	8.15	Was.	7.38	6.21
		N.	7.65	Ho.	8.28	6.77
		Ha.	8.79	Bve.	6.47	6.10
		Re.	6.14	Haa.	7.74	5.43
		Fi.	8.04	Schw.	9.27	5.16
		Gue.	8.04	Ru.	7.07	6.36
		Mi.	9.18	Gve.	6.21	5.69
		Sa.	7.81	Her.	7.07	6.47
		Ru.	7.16	Me.	7.98	6.08
		Chr.	7.63	Ph.	6.98	6.12
				Go.	6.05	5.72
				Rus.	8.25	6.36
				Hes.	7.32	7.29
				Fu.	8.02	5.70
				Sch.	7.29	7.00
				Sche.	7.46	7.29
				Re.	8.19	6.94
Mittel	8.30		8.20		7.40	6.30

Tabelle II.

Normale %	Schwang. %	Mutter %	Kind %
Mittel 7.63	6.96	6.26	5.68

Vergleichende Eiweißbestimmungen bei Mutter und Kind.

Die in der Literatur bekanntesten Arbeiten sind folgende:

Zangemeister und Meißl (9) Mutter 6.79 Kind 5.16. Sie berechneten das Eiweiß aus Gesamt—N. abzüglich Rest—N.

Reineri (6) findet den Gehalt des Fötalblutes höher als den des Mütterlichen.

Bauereisen (6) Mutter (retroplac. Haematom) 8.15 Kind 5.5.

Landsberg (6) Mutter (intra partum) 8.15 Kind 5.46.

Giovanni (5) berichtet, daß das fötale Blut einen viel niedrigeren Eiweißgehalt hat als das mütterliche (durch Refraktometrie ermittelt).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß sämtliche Autoren, mit Ausnahme von Reineri, einen niedrigeren Eiweißprozentgehalt des kindlichen Blutes im Vergleich zum mütterlichen fanden.

Meine Untersuchungen zeigen das gleiche Ergebnis. Wie aus Tabelle I zu ersehen ist, beträgt der Mittelwert des mütterlichen Blutes 7.4 %, der des kindlichen Blutes 6.3 %. Somit findet sich ein deutlicher Unterschied, welcher auch in jedem einzelnen Falle mit Ausnahme eines einzigen konstant gefunden wurde. Vergleicht man das mütterliche Blut mit dem der Schwangeren, so zeigt das mütterliche eine deutliche Eiweißverminderung, die vielleicht durch den Blutverlust bei der Lösung der Plazenta und Bildung des retroplazentaren Haematoms, mit konsekutivem Nachströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn, erklärt werden kann. Der kindliche Eiweißprozentgehalt ist gegenüber der Normalzahl von 7—9 % als subnormal zu bezeichnen. Unter 29 Fällen erreichte er nur in 4 Fällen einen an der unteren Grenze der Norm liegenden Wert. Im Gegensatz hierzu erreichte der mütterliche Eiweißprozentgehalt nur in 5 Fällen unter 29 einen subnormalen Wert. Der Vergleich zwischen mütterlichem und kindlichem Blut ergibt also eine Eiweißverarmung des kindlichen Blutes nicht nur gegenüber dem Blutwert der normalen Erwachsenen, sondern auch gegenüber der Schwangeren und frischen Wöchnerin.

Diese Differenz wird erklärt durch einen größeren Wassergehalt des Fötus, welcher sich durch den Turgor des Neugeborenen und dessen Wasserverlust in den ersten Lebenstagen kundgibt. Der subnormale Wert des Eiweißprozentgehaltes im Serum des Neugeborenen wird durch letztgenannten Wasserverlust wahrscheinlich späterhin zur Norm ausgeglichen.

Vorliegende Untersuchungen wurden durch Gesamt-N-Bestimmungen und Umrechnung auf den Eiweißprozentgehalt bestätigt, wie aus Tabelle II ersichtlich ist.

Der Unterschied zwischen mütterlichem und kindlichem Eiweißgehalt wird nach Zangemeister und Meißl in seiner Bedeutung folgendermaßen gewertet:

Der höhere Eiweißgehalt des mütterlichen Serums — welcher dadurch im Blute noch weiterhin gegenüber dem kindlichen gesteigert ist, daß das Plasmavolumen bei der Mutter größer ist — sowie der größere Haemoglobingehalt des kindlichen Blutes scheinen von großer Bedeutung für die fötale Atmung zu sein: unter dem gleichen Partialdruck vermag das kindliche Blut mehr Sauerstoff zu tragen als das mütterliche; es wird also ein ungleich größerer Bruchteil des mütterlichen Sauerstoffs in das kindliche Blut in der Plazenta übertreten, als es bei gleichem Bindungsvermögen beider Blutsorten für Sauerstoff möglich wäre; genau das umgekehrte ist mit der Kohlensäure der Fall, dieselbe wird zum großen Teil von den Eiweißkörpern des Plasmas (den Globulinen) getragen; der weit größere Gehalt des mütterlichen Blutes an Plasmaeiweiß muß in derselben Weise, wie für das Haemoglobin und den Sauerstoff angegeben, einen reichlichen Uebertritt der Kohlensäure vom Kind auf die Mutter begünstigen."

Reststickstoff- (Nicht-Eiweiß-Stickstoff) Bestimmung
bei normalen nichtschwangeren und schwangeren Frauen.

Die hier vorliegenden Arbeiten und ihre Ergebnisse sind folgende:

Landsberg (6) Normale Nichtschwangere 21.0 mg %
„ Schwangere 24.0 „

Caldwell und Lyle (32) Norm. Nichtschwangere 35 mg % oder wen.
„ Schwangere 29.69 mg %

Zangemeister (9) Normale Nichtschwangere 21.2 u. 32.3 mg %
„ Schwangere 20.2 mg %

Killian-Shervin (33) finden bei normaler Schwangerschaft niedrige Werte für Rest-N.

Hardin (17 u. 22) Schwangere (1.—6. Monat) 26.4 mg % (7.—9. Monat) 27.9 mg. %; vor Wochenbeginn 31.08 mg %. Er

findet eine Tendenz zur Steigerung im Verlauf der Schwangerschaft, auf die auch Caldwell und Lyle hinweisen.

Briggs und Krebs (31) konstatieren keine Veränderung der Schwangeren im Vergleich zur Norm.

Frey (15) Normale Nichtschwangere 16—35 mg %
„ Schwangere Rest-N
innerhalb der physiologischen Schwankungen der Nichtgraviden.

Williams (25 und 30) Normale Nichtgravide 30.0 mg %
„ Schwangere 25.2 „

Bünker (26) Normale Schwangere 1—3 Mon. 28 mg %; 3—6 Mon. 24 mg %; 6—9 Mon. 26 mg %. Er findet auch eine Tendenz zur Abnahme der Rest-N-Werte im Verlaufe der Gravidität.

Plaß (27) Normale Nichtschwangere Vollblut 40 mg %
Plasma 30 mg %
„ Schwangere Rest-N an der unteren Grenze der Norm.

Stander (1 und 21) Normale Nichtschwangere 29.9 mg %
„ Schwangere 28.7 mg %
bei normaler Schwangerschaft bestimmte Tendenz zu niederen Werten.

Schloßmann (11) Rest-N in keinem Stadium der normalen Gravidität erhöht.

Folin, sowie Slemons-Morris (29) betonen niedrige Rest-N Werte gegen Ende der Gravidität.

Hellmuth (14 und 23) findet ebenfalls niedrige Werte gegen Ende der Gravidität.

Zusammenfassend kann man sagen, daß, trotz verschiedener Arbeitsmethoden und Bestimmungen eines Teils im Serum, anderen Teils im Vollblut, im Verlaufe der normalen Schwangerschaft die Reststickstoffbefunde die normale Grenze nicht überschreiten, sondern sich im allgemeinen unter dem Mittelwerte für Normale halten, wenn letzterer mit 20—40 mg % im Vollblut oder 20 bis 50 mg % im Serum berechnet wird.

In Tabelle III sind die Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen angegeben. Sie wurden nach einer kolorimetrischen Methode von „Mandel und Stendel“ (28) gewonnen, deren Prin-

zip folgendes ist: In dem proteinfreien Filtrat wird der Stickstoff nach Kjeldahl in Ammoniak überführt. Das Ammoniak wird kolorimetrisch bestimmt, indem man die Lösung mit Neßler's Reagenz von bestimmter Zusammensetzung versetzt und die Farbe mit der einer Lösung von bekanntem Ammoniakgehalt vergleicht. Verwendet wurde das Authenrieth'sche Kolorimeter und eine von mir dafür geeichte Tabelle.

Tabelle III.

Norm.	mg %	Schwang.	mg %	Mutter	mg %	Kind	mg %
Fe.	22.32	St.	21.36	Ma.	20 28		18.72
Schw.	21 36	K.	18.72	Go.	21.36		—.—
F.	20.88	Sc.	21.60	St.	18.48		21.12
H,	19.56	B.	20.16	M.	21.12		19 56
Bd.	28.08	Gn.	23 28	La.	22.32		28.08
		S.	24.24	H.	28.08		30.48
		Wo.	21.60	Wü.	19 08		22.08
		Ki	21.36	Me.	23.28		23.28
		Kr.	17.52	He.	18.84		19.92
		J.	19.44	Ju.	17.52		20.88
				J.	22.80		23.52
				D.	17.76		20.88
Mittel:	22.42		20.93		20.91		22.59

Obwohl mein Mittelwert für gesunde Nichtschwangere mit 22.42 mg % schon unter der Mitte der Norm liegt, so ist doch der für Schwangere mit 20.93 noch etwas niedriger, jedenfalls nie höher als mein höchster Normalwert. Er liegt an der unteren Grenze der Norm, ein Ergebnis, das mit demjenigen der Literatur übereinstimmt. Zu einer Steigerung oder Erniedrigung im Verlaufe der Gravidität kann ich nicht Stellung nehmen, da ich nur Schwangere am Ende der Gravidität (9. und 10. Monat) untersuchte. Einen Unterschied zwischen Graviden und Kreißenden kann ich nicht feststellen, da ich die Blutentnahme, die für Untersuchung zwischen Mutter und Kind bestimmt war erst unmittelbar nach der Geburt machte. Doch glaube ich nicht, daß ein Unterschied zwischen der Kreißenden und Frischentbundenen sich in solch kurzer Zeit ausgeglichen haben wird.

Der normale schwangere Organismus wird somit offenbar gut fertig mit einer eventuellen Mehrleistung, wie sie die erhöhten

Anforderungen der Gravidität an den Stoffwechsel der Schwangeren, insbesondere an die Niere stellen.

Bei Mutter und Kind

wurden vergleichende Reststickstoffbestimmungen vorgenommen von:

Zangemeister und Meißl zusammen mit Serumeiweißuntersuchungen. Sie finden: Mutter 27.7 mg %, Kind 18.6 mg % und bemerken hierzu: „Der Stickstoffrest scheint uns im Durchschnitt bei der Mutter etwas größer zu sein als beim Kind, wenngleich zu betonen ist, daß der Unterschied die Fehlergrenzen nicht wesentlich überschreitet."

Landsberg (6) Kreißende 23.4 mg % Kind 24 mg %.

Der höhere Durchschnittswert liegt hier im Gegensatze zu Zangemeister und Meißl beim Kinde.

Caldwell und Lyle (32) finden, daß die einzelnen stickstoffhaltigen Bestandteile im mütterlichen und kindlichen Blute am Ende der Geburt so gut wie vollkommen gleich groß sind.

Morris Slemons und W. Morris (29) berichten, Mutter 25.2 mg % Kind 24.9 mg %, also nahezu eine Uebereinstimmung, was auf Diffusion durch die Plazenta hinweise.

Howe und Givens (13) teilen mit, daß die Konzentration von Nichteiweiß-N im mütterlichen und fötalen Blut nicht immer die gleichen sind, ferner sei in keiner Blutart ein konsequentes Uebergewicht. Sie nehmen nicht an, daß der Rest-N durch die Plazenta in freiem Austausch stehe, da er die Summe von mehreren stickstoffhaltigen Bestandteilen sei.

Heesch (20) berichtet, daß der Rest-N beim Kinde meist höher war als bei der Mutter.

Hellmuth (23) findet, daß das Rest-N-Bild abgesehen vom Aminosauren-N im wesentlichen für Mutter und Kind gleich ist.

Mutter 18—39 mg %
Kind 17—44 mg %

Unter 140 Fällen sind 30, bei denen die Differenz des Rest-N im mütterlichen und fötalen Blut größer ist, als 10 mg %. Seine Schlußfolgerungen sind ähnlich denen von Howe und Givens: „Der Nichtproteingehalt des mütterlichen Blutes ist nicht in jedem Fall der gleiche wie der des Kindes. Wird jedoch der durchschnittliche Wert im mütterlichen und fötalen Blut berechnet, so steht man vor fast identischen Zahlen. Trotz der Identität dieser

Durchschnitte bestehen doch noch ausgesprochene, bedeutende Differenzen beim individuellen Fall. Wir zögern daher, die auch von Slemons-Morris beobachteten Differenzen einfach zu übergehen.

Meine eigenen Untersuchungen, die bei Mutter und Kind an sofort nach der Geburt entnommenen Blute im Serum nach der bereits erwähnten kolorimetrischer Methode vorgenommen wurden, ergeben, wie aus Tabelle III zu ersehen ist, im geringsten Prozentsatz der Fälle nahezu eine Uebereinstimmung; meist liegt das Uebergewicht beim Kinde, was sowohl im individuellen Fall, wie auch im Durchschnittswert von Mutter und Kind deutlich zum Ausdruck kommt. Flüchtig betrachtet scheint eine gewisse Gleichheit der Werte zu bestehen, doch fallen die beobachteten Unterschiede außerhalb der Fehlergrenze der angewandten Methode, bei der sich ein Fehler über 5% vermeiden läßt.

Eine kurze Zusammenfassung ergibt, daß, wenn auch die Durchschnittswerte für den Rest-N bei der Mutter und dem Kinde sich sehr naherücken, doch eine konsequent beobachtete Differenz zugunsten des Kindes, die nicht übergangen werden darf, vorhanden ist, eine Tatsache, wie bei Ueberlegung, daß der Gesamtrest-N ein Komplex ist, dessen Komponenten nicht alle nur diese geringen Unterschiede aufweisen, wie aus der Besprechung des Aminosäurestickstoffes später zu ersehen ist, die mir zwingend zu sein scheint, eine Uebereinstimmung zwischen beiden Kreisläufen in Bezug auf Gesamt-Rest-N zu leugnen. Die Differenz kann leicht mit dem später zu erwähnenden Unterschiede der Aminosäurestickstoffwerte erklärt werden, der ja tatsächlich vorhanden ist, wie mit der bei der Schwangeren bestehenden Polyserie, aber kaum mit der beim Eiweiß besprochenen Blutverdünnung, da der Gewebsaft sicher aequivalente Teile von Gesamt-Rest-N enthält. Findet der Austausch durch Diffusion statt, welche anzunehmen ich bei dem einwandfrei festgestellten Unterschied in Bezug auf Rest-N-Werte nach Abzug des Aminosäurestickstoffs zwischen beiden Kreisläufen, nicht abgeneigt bin, so besteht für den Gesamtkomplex immer noch ein osmotisches Gefälle vom Kinde zur Mutter insbesondere bezüglich einzelner Rest-N-Fraktionen, das nur erklärt werden kann durch spezifische Wirkung der Plazenta, als selektiv semipermeable Membran, gegenüber später zu erwähnenden Komponenden des Rest-N, die für den Föt zu seinem Aufbau unentbehrlich sind und sich in seinem Blute anhäufen, und so zur Vermehrung seines Gesamt-Rest-N führen.

Bei der folgenden Besprechung der Arbeiten über

Harnstoffstickstoffbestimmungen

und ihrer Ergebnisse, seien zunächst diejenigen, die der vergleichenden Untersuchung zwischen Normalen und Graviden dienlich sind, vorweggenommen.

Tileston und Comfort (19) Urea-N 12—14 mg $\frac{\text{Urea-N}}{\text{Rest-N}} = 53\%$ für normale Nichtgravide.

Caldwell und Lyle (32) Normale Nichtschwangere 18 mg % oder mehr $\frac{\text{Urea-N}}{\text{Rest-N}} = 50\%$. Schwangere 11.51 mg %; $\frac{\text{Urea}^+\text{-N}}{\text{Rest-N}} = 39\%$. Sie stellen bei 12 Fällen aus dem 9. Monat einen etwas höheren Durchschnittswert für Urea$^+$-N fest.

Killian-Shervin (33) Normale Schwangere Urea$^+$-N nieder $\frac{\text{Urea}^+\text{-N}}{\text{Rest-N}} = 44\%$.

Briggs und Krebs (31) Urea$^+$-N zeigt nach ihnen keine wesentliche Veränderung in der Schwangerschaft im Vergleich zur Norm.

Frey (15) In normaler Schwangerschaft Urea$^+$-N innerhalb physiologischen Schwankungen der Norm. Unter der Geburt resp. am Ende der Austreibung Urea-N an der oberen Grenze der Norm.

Williams (25) Die niedrigen Schwangerschaftswerte für Urea$^+$-N steigen während der Geburt erheblich von 18.9 mg % auf 28.9 mg %.

Bunker (26) Normale Schwangere 11—13 mg %.

Plaß (16) Normale Nichtgravide

Vollblut 20 mg % | $\frac{\text{Urea}^+\text{-N}}{\text{Rest-N}} = 50\%$

„ „ Plasma 22 mg % | „ $= 66\%$

In normaler Schwangerschaft findet er den Urea$^+$-N unter 20 mg % im Vollblut **Urea$^+$-N im Blutplasma** an der unteren Grenze der Normalwerte.

Stander (1) kommt zu dem Ergebnis, daß in der normalen Schwangerschaft bestimmte Tendenz zu niedern Werten des Urea$^+$-N bestehe.

Normale Nichtgravide $\frac{\text{Urea}^+\text{-N}}{\text{Rest-N}} = 57\%$

Normale Schwangere $\frac{\text{Urea}^+\text{-N}}{\text{Rest-N}} = 44.7\,\%$.

Hellmuth (14) berichtet: Norm. Nichtschw. $\frac{\text{Urea}^+\text{-N}}{\text{Rest-N}} = 50\,\%$

„ Schwangere $\frac{\text{Urea-N}}{\text{Rest-N}} = 30\%$.

Der Harnstoffgehalt hält sich im Blute gesunder Graviden am Ende der Gravidität (9. und 10. Monat) auf subnormaler Höhe 6—10 mg % und beträgt weniger als 50 % ungefähr 30 % des Rest-N. Aus dem niedrigen Harnstoffgehalt folgt ein erhöhter Gehalt des mütterlichen Blutes (Vollblut) an kreißenden Aminosäuren. Gestützt wird ein derartiger Gedankengang durch die Tatsache einer verminderten Harnstoff und vermehrten Aminosäurestickstoff Ausscheidung im Urin am Ende der Gravidität. Erhöhung des Ammoniakgehaltes oder ein vermehrter Gehalt an Polypeptiden und Oxyproteinsäuren kann nicht angenommen werden zur Erklärung der subnormalen Harnstoffwerte, da sie nur in minimalen Mengen vorhanden sind. Wenn wir daher auch zur Zeit eine befriedigende Erklärung dieser bemerkenswerten Verschiebung in dem Verhältnis des Urea$^+$-N zum Rest-N am Ende der Gravidität nicht geben können, so zeigen doch die Ausführungen und Ergebnisse, daß im Strukturbild des Rest-N-Komplexes ganz verschiedene Proportionen und Relationen bestehen können, auch wenn die Gesamtheit des Rest-N völlig normal ist. Ihre theoretische Aufklärung steht vermutlich in engem Zusammenhang mit dem Problem der Schwangerschaftsleber.

Williams (49) Normale Nichtgravide Urea$^+$-N 25.3 mg %

„ Schwangere Urea$^+$-N 19.5 mg %.

Die überwiegende Mehrzahl der Arbeiten läßt eine Verminderung der Harnstoffstickstoffwerte im Blute der Graviden im Vergleich zu denjenigen im Blute der normalen Frau erkennen, oder jedenfalls liegen die Werte an der unteren Grenze der Norm, nach Hellmuth sogar unter der Norm, wenn letztere mit 10 bis 20 mg % im Vollblut, Plasma und Serum angenommen werden. Bei Berechnung des Urea$^+$-N Rest-N Verhältnisses findet man durchgehend 50 % oder mehr im Vollblut oder 60 % im Plasma bei der normalen Nichtgraviden und weniger wie 50 % oder 60 % bei der gesunden schwangeren Frau.

Das Verhältnis der Werte für Gravide zu demjenigen für Kreißende oder Frischentbundene wird von verschiedenen Seiten verschieden angegeben. Sonst aber finden sich im großen und

ganzen übereinstimmende Ergebnisse, trotz verschiedener Methoden.

Meine Untersuchungen die im Serum nach der Methode von Slyke und Cullen, wie Mandel und Stendel (28) angeben, durchgeführt wurden, ergeben bei im allgemeinen höher liegenden Werten doch die charakteristischen Unterschiede der Literatur. Die Werte sind in Tabelle IV wiedergegeben. Das Prinzip der Methode ist folgende: Der Harnstoff des proteinfreien Serumfiltrates wird durch Urease Wirkung in Amoniumkarbonat verwandelt, das Amoniak durch überschüssige Natronlauge in Freiheit gesetzt und durch einen Luftstrom in eine Säure enthaltende Vorlage gesaugt, in der es durch Neßlerisieren, wie bei der Rest-N Bestimmung angegeben, bestimmt wird. Die höheren Werte hängen mit der Bestimmung im Serum zusammen, während die meisten Untersuchungen der Literatur im Vollblut vorgenommen wurden. Diese Anschauung wird durch die Arbeit von Plaß bestätigt, der fand:

im Vollblut 40 mg% Rest-N, 20 mg Urea-N, 3 mg% U^{-} $\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}} = 50\,\%$

im Plasma 30 mg% Rest N, 20 mg% Urea N, 3 mg% U^{-} $\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}} = 66\,\%$.

Die Annahme, daß die Werte für Plasma denen für Serum entsprechen, ist wohl gerechtfertigt. Infolgedessen wird auch das Verhältnis von $\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}}$ im Serum höher liegen, wie auch aus meinen Bestimmungen hervorgeht.

Bei einem Mittelwert von 16.56 mg% für normale nichtgravide Frauen der etwas über dem Mittel der Norm liegt, ergibt sich für einen Mittelwert für Gravide von 13.72 mg%, eine Tendenz zur unteren Grenze der Norm, doch konnte ich einen subnormalen Wert wie Hellmuth nie feststellen. Vielleicht ist die Ursache für die sehr niederen Werte in der Methodik Hellmuth's zu suchen, der bei Anwendung frischer Sojabohnen höhere Werte fand, oder ist sie in der Verwendung von Natriumfluorid als gerinnungshemmende Substanz gegeben, welches in geringen Mengen fermenthindernd wirkt, wie die dahingehenden Untersuchungen Hellmuth's zeigen werden.

Die Relation $\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}}$ beträgt nach meinen Bestimmungen für

Normale Nichtgravide $\frac{\text{Urea+N}}{\text{Rest N}} = 74\%$

„ Gravide $\frac{\text{Urea+N}}{\text{Rest N}} = 66\%$.

Somit finde ich auch eine Verminderung bei der Graviden zur Normalen im Prozentverhältnis von Urea+N Rest-N. Bezüglich der höher liegenden Prozentwerte verweise ich auf die oben angegebene Paß'sche Arbeit.

Bei Frischentbundenen stelle ich einen Anstieg des Wertes sowohl absolut wie prozentual fest, worauf auch Frey und Williams im Gegensatz zu Hellmuth hinweisen, der eine Herabsetzung der Werte unter der Geburt fand.

Die theoretische Aufklärung der Tendenz zu niederen Harnstoffstickstoffwerten in der Schwangerschaft, sucht Hellmuth in dem Problem der Schwangerschaftsleber.

Tabelle IV.

Norm.	mg%	Schwang.	mg%	Mutter	mg%	Kind	mg%
Schw. L.	19.56	St.	14.16	M.	14.16		15.60
Dil.	17.52	Ke.	13.92	G.	18.24		—.—
Be.	17.28	Lc.	14.35	Mar.	12.32		12.32
Fe.	13.68	Be.	13.92	La.	—.—		18.00
He.	14.76	Gn.	15.84	He.	19.92		20.88
		Sch.	12.72	W.	14.40		13.68
		Wo.	14.16	Me.	18.20		17.52
		Ki.	14.64	Her.	14.40		15.36
		Ko.	12.12	Jn.	9.84		12.92
		So.	11.40	J.	14.16		13.49
Mittel	16.56		13.72		14.82		15.22
$\frac{\text{Urea+N}}{\text{Rest N}}$ Mittel	74%		66%		71%		67%

Der Harnstoffstickstoffgehalt im mütterlichen und kindlichen Serum

wurde von folgenden Autoren untersucht:

Caldwell und Lyle (29) Die einzelnen N-haltigen Bestandteile sind am Ende der Geburt so gut wie vollkommen gleich.

Morris Slemons (29) Mutter Urea N 10.5 mg% $\frac{\text{Urea+N}}{\text{Rest N}} = 44\%$

Kind Urea N 10.4 mg% $\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}} = 45\%$.

Diese Uebereinstimmung weist nach den Verfassern auf Diffusion des Harnstoffs durch die Plazenta hin.

Hellmuth (23) Mutter Urea^{+}N 4.7—20.0 mg%

$\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}} =$ unter 50%.

Er fand im Vollblut: Kind Urea^{+}N 4.7 – 19.8 mg%

$\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}} =$ unter 50%

und bemerkt zu seinen Resultaten: „Unter physiologischen Verhältnissen bei normalen Entbindungen besteht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine weitgehende Uebereinstimmung des Urea^{+}-N Spiegels in beiden Kreisläufen." — „Steigt der Urea^{+}-N-Gehalt des mütterlichen Blutes von seinen Normalwerten (8—12 mg%) an, so ist auch der kindliche Urea^{+}-N Spiegel erhöht."

„Neben dieser weitgehenden Uebereinstimmung ist aber auch mit erheblichen Differenzen des Ureagehaltes in beiden Zirkulationen zu rechnen."

„Eine bestimmende Gesetzmäßigkeit derart etwa, daß sich bei größeren Differenzen im Urea-Gehalt beider Zirkulationen mit einer gewissen Regelmäßigkeit bezw. Wahrscheinlichkeit der höhere Gehalt im mütterlichen Blut findet (Howe und Givens) wagen wir wenigstens auf Grund unseres Materials nicht zu behaupten." Zu den Resultaten von Morris-Slemons (29) und Caldwell-Lyle (32) bemerkt er: „Zweifelsohne sind die Schlußfolgerungen soweit richtig; sie würden jedoch ein völlig ungenaues und schiefes Bild der tatsächlichen Verhältnisse liefern, wenn wir bei ihnen stehen blieben. An der Hand unseres (Hellmuth's) ungleich größeren Materials glauben wir vielmehr, einwandfrei nachgewiesen zu haben, daß außer dieser von den amerikanischen Untersuchern betonten weitgehenden Parallelität auch erhebliche Schwankungen und Differenzen im Urea^{+}-Spiegel des mütterlichen und kindlichen Blutes unter freilich uns zur Zeit noch völlig unbekannten näheren Bedingungen vorkommen können. Diese Ansicht wird auch von Howe und Givens durch ihre gefundenen Unterschiede bestätigt."

Meine Resultate sind aus Tabelle IV zu ersehen. Bezüglich der höher liegenden Prozentwerte verweise ich nochmals auf die oben angegebene Plaß'sche Arbeit, die darüber Aufklärung

gibt, sowie Hellmuth's Vermutung einer fermenthindernden Wirkung seines von ihm angewandten Natriumfluorid.

Bei Beurteilung der individuellen Fälle resultiert eine annähernde Parallität der Werte, die sich etwas deutlicher in den gefundenen Mittelwerten ausdrückt; doch werden auch größere Differenzen zwischen Mutter und Kind bemerkt. Da nahezu Gleichheit besteht, könnte eine Diffusion des Harnstoffs durch die Plazenta angenommen werden.

Bei Berechnung der Prozentzahlen des Urea-N in Bezug auf Rest-N kommt Hellmuth zu folgendem Resultat: „Bei einem Vergleich der entsprechenden Zahlen für das mütterliche und kindliche **Vollblut** fällt auf, daß die Prozentzahlen für die Mutter, wenn auch nicht viel, so doch durchgehend höher sind, als diejenigen für das Kind." Dahin geht auch die Differenz aus meinen Resultaten, wenn ich im **Serum** der Mutter $\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}} = 71\%$ und des Kindes $\frac{\text{Urea}^{+}\text{N}}{\text{Rest N}} = 67\%$ (aus den Mittelwerten für Urea-N und Rest-N berechnet) finde. Daß die absoluten Prozentzahlen bei mir etwas höher liegen, hängt, wie schon mehrfach betont, wiederum von dem Arbeiten mit Serum ab, während sowohl Hellmuth, wie die meisten andern Untersucher im Vollblut ihre Bestimmungen ausführten. Daraus kann geschlossen werden, daß die Relation von Urea^{+}-N zu Rest-N, wenn zwar nicht absolut, so doch relativ, für Gesamtblut nnd Serum die gleiche ist.

Zur Differenz der Harnstoffstickstoffverhältnisse bei Mutter und Kind ist weiterhin sehr bemerkenswert, daß die Rest-N Werte beim Kinde etwas höher liegen, die Harnstoffwerte aber nahezu gleich sind, der Harnstoff wiederum den größten Teil des Rest-N ausmacht, ein den Rest-N beim Kinde erhöhender Faktor in den übrigen Komponenten des Rest-N anzunehmen ist, der, wie wir später sehen werden, in der Aminosäurefraktion zu suchen ist.

Ganz abgesehen von der geringen Differenz der Rest-N-Werte, ergibt sich hieraus, daß trotz dieser angenommenen annähernden Gleichheit der Gesamtheit der einzelnen Rest-N-Komponenten, bei Aufspaltung dieses Rest-N-Komplexes, unter den zu seiner Deckung erforderlichen Fraktionen, völlig verschiedene Beziehungen bestehen können, ein Verhalten, das die Ergebnisse der Aminosäure-N Untersuchungen noch deutlicher erkennen

läßt. Diese schon von Hellmuth geäußerten Gedanken finden somit eine Bestätigung durch meine entsprechenden Resultate.

Der folgende Abschnitt handelt von den Ergebnissen der

Aminosäurestickstoff-Bestimmung.

Er interessiert besonders in Bezug auf den plazentaren Stoffwechsel und beginnt wie die vorigen Kapitel zunächst mit der Besprechung der Arbeiten und den Ergebnissen über Aminosäure-N bei der Normalen im Vergleiche mit denjenigen der Graviden. Aus der Literatur sind folgende Arbeiten von Wichtigkeit:

Arthur Morse (44) Normale Nichtschwangere 8—14 mg%
„ Schwangere 8—14 mg%
intra partum normale Werte.

Er schließt daraus, daß die Bedürfnisse des Fötus keine Zunahme derjenigen Substanz im mütterlichen Blut, aus denen Protein aufgebaut wird, veranlassen.

Frey (15) nach Methode Herzfeld Normale Nichtschwangere 20—35 mg%, Normale Schwangere mehr.

Sie überschreitet in ca. 30% der Fälle die Grenze des Normalen, intra partum Aminosäure-quote meist der doppelte Wert gegenüber der Schwangerschaft.

Hellmuth (14 nach Feigl-Luce) Normale Nichtschwangere 13.1 mg% im Vollblut. Normale Schwangere 13.3 mg%.

Er kommt wie Morse zu dem Ergebnis, daß keine Vermehrung des Amino-Säure-N am Ende der Gravidität im mütterlichen Blut statt hat.

Hellmuth (23 nach Folin) (Vollblut)
Normale Nichtschwangere 4.9—10.6 mg%
„ Schwangere im selben Bereich
intra partum „ „ „

Wolpe (43) Folin's Methode dem Authenrieth'schen Kolorometer angepaßt: Normale Nichtschwangere 5—7.5 mg%
„ Schwangere dieselben Werte
Schloßmann (11) Normale Nichtschwangere 9.2—10.3 mg%
„ Schwangere 7.2—10.1 mg%.
Er nimmt an, daß bei der Graviden vielleicht eine Erniedrigung bestehe.

Alle Arbeiten der Literatur kommen zu dem fast einheit-

lichen Ergebnis, daß der Aminosäuren-N in der Schwangerschaft im Vergleich zur Norm nicht verändert sei.

Meine Aminosäureuntersuchungen wurden im Serum nach Folin's Methode, die dem Authenrieth'schen Kolorimeter angepaßt wurde, vorgenommen: Das Prinzip der Methode ist das, daß die Aminosäuren mit B-naphtochinonsulfosäure in alkalischer Lösung eine Farbenreaktion ergeben. Die Farbe, die eine bestimmte Menge Serumfiltrat mit diesem Reagenz erhält, wird mit der einer Lösung von bestimmten Aminosäurengehalt verglichen. Zu diesem Zwecke mußte, da der Authenrieth'sche Kolorimeter verwendet wurde, eine geeichte Kurve aufgestellt werden. Näheres über die Methode siehe „Mandel und Stendel" (28).

Die von mir gefundenen Werte sind in Tabelle V zusammengestellt und ergeben:

1. bei Gegenüberstellung der Breite, innerhalb der die gefundenen Werte schwanken, daß die Schwangere mit einer solchen von 4.40—9.36 mg% diejenige der Normalen mit einer Breite von 4.2—6.00 mg% überschreitet.

2. wahrscheinlich ist der Aminosäuren-N in der Gravidität um ein geringes erhöht, wie sich aus den Mittelwerten für Normale 5.61 mg%; für Gravide 6.20 mg% ergibt.

3. Sicher festgestellt wurde, daß in der Schwangerschaft die normalen Durchschnittswerte nicht wesentlich überschritten werden. Denn, wenn auch mehrmals höhere Werte gefunden wurden, so möchte ich doch nicht sagen, daß bei der Schwangeren eine durchgehende und konstante Erhöhung, oder bei einer konsequenten Mehrzahl der Fälle ein Tendieren zur oberen Grenze der Norm stattfindet, sondern, daß vom individuellen Fall aus betrachtet, mehr als die Hälfte der Fälle in den Bereich der Norm fällt. Nur bei Berücksichtigung der Mittelwerte und Variationsreihe kann angenommen werden, daß vielleicht in der Schwangerschaft der Aminosäuren-N eine geringe Tendenz zur Erhöhung aufweist. Aus der Gesamtheit meiner Fälle kann somit nicht einwandfrei geschlossen werden, daß im Serum der Schwangeren keine Vermehrung derjenigen Substanzen stattfindet, wie sie die Bedürfnisse des Föten zum Proteinaufbau benötigen, was Morse (44) für das mütterliche Blut behauptete.

Bei Berücksichtigung sämtlicher Fälle und Beachten des Mittelwertes 6.0 mg% im Serum von mir untersuchter, frisch entbundener Frauen, deren Werte in Tabelle V unter „Mutter" ver-

zeichnet sind, kann ich kurz bemerken, daß unter der Geburt und kurz post partum die Aminosäuren-N Werte im Vergleich zur Schwangeren nicht verändert sind, wenn man von der geringen Differenz der Mittelwerte absieht und die wohl berechtigte Annahme macht, daß sich eventuell vorhandene Schwankungen in solch kurzer Zeit von der Höhe der Austreibung bis zum Ende derselben, kaum ausgeglichen haben können. Darin stimme ich mit Morse, Hellmuth und Schloßmann überein, gegenüber Frey, der eine Erhöhung der Aminosäurequote intra partum auf das Doppelte der Schwangerschaft fand.

Tabelle V.

Norm.	mg%	Schwang.	mg%	Mutter	mg%	Kind	mg%
M.	5.12	Ko.	9.12	Me.	4.08		7.12
W.	5.88	See.	4.80	Wü.	4,00		6.32
V.	6.40	Mi.	7.12	He.	5.80		7.72
Eb.	6.00	Gü.	7.08	Co.	9.16		11.04
Eg.	6,60	Sa.	4.56	Be.	6.20		10.20
Wa.	4.20	Re.	5.20	Lü.	6.40		8.10
Fr.	5.36	Al.	6.96	Str.	10.20		12.80
Sc.	6.08	Fh.	7.12	Ra.	4,64		8.40
K.	4.96	Eb.	4.40	Sche.	4.80		9.84
Schw. L.	5.52	Fr.	6.16	Ho.	4.80		8.16
		Pf.	4.40	Ha.	6.72		10.48
		He.	8 64	Bve.	6.32		8.96
		Lö.	9.36	Fl.	6.48		11.12
		Ke.	4,60	Tu.	6.24		8.56
		Sch.	4.72	Schw.	6.48		9.60
		B.	4.60	Ti.	5.68		—.—
				Fis.	6.88		13.44
				Sche.	4.80		6.48
				Ko.	8.00		12.24
				Ref.	5.36		6.96
				An.	5.36		—.—
				Gi.	5.52		8.80
				Her.	6.16		8.24
				Un.	4.80		6.96
				Bec.	7.12		8.80
				Rie.	3.78		5.78
				Ma.	5.60		6.10
				La.	5.80		7.80
Mittel	5.61		6.20		6.00		8.85

In der Frage des plazentaren Stoffaustausches scheinen die Aminosäuren eine andere und bedeutendere Rolle zu spielen, zumal bei diesen die Frage von besonderem Interesse ist, wie und in

welcher Form der Föt die nötigen Bausteine bezieht, ob direkt von der Mutter oder durch aufbauende Tätigkeit der Plazenta, und wie er das ihm zugeführte oder ev. selbst gebildete und für ihn notwendige Material in seinem Kreislauf festhält. Klärend in diesen Fragen können

vergleichende Aminosäurenstickstoffbestimmungen im Blute von Mutter und Kind

wirken, deren bis jetzt in der Literatur vorliegenden Ergebnisse kurz angeführt seien.

Rosenbaum, S. (42) (Halbmikromethode nach von Slyke): Die ermittelten Nüchterwerte für gesunde Säuglinge schwanken zwischen 5,97—17,77 mg%."

Bock, S. (45) „Das Plazentablut tendiert zu bestimmt höheren Werten als das normale Blut".

Morse, Arthur (44) Mütter 8—14 mg%; Kind 10—15.8 mg%.

Er bemerkt hierzu, daß der Uebergang von Aminosäuren von Mutter auf Föt die Annahme absorbierender Fähigkeit der Plazenta voraussetzt, da die Konzentration der Aminosäuren beim Föt etwas höher liegt und man infolgedessen von einer einfachen Diffussion nicht sprechen kann. Die Absorptionsfähigkeit der Plazenta beschützt wahrscheinlich den Föt gegen Einbuße des Materials, das er zum Proteinaufbau braucht.

Hellmuth (23) Mutter 4.0—6.5 mg%; Kind 7.0—9.1 mg%.

Durchschnittsdifferenz zwischen Mutter und Kind beträgt 2.2 mg%, gleichgültig ob unter normalen physiologischen Bedingungen entbunden oder ob in pathologischer Weise. Er kommt zum Schluß: „Daß der Aminosäure-N-Spiegel im kindlichen Vollblut von dem im mütterlichen verschieden ist und zwar stets etwas höher".

Sowohl Bock, Morse wie Hellmuth finden ein konstantes Ueberwiegen der kindlichen Aminosäuren-N-Werte gegenüber den mütterlichen, womit meine Untersuchungsergebnisse vollkommen übereinstimmen, die nach der oben beschriebenen Methode von Folin bei Mutter und Kind unmittelbar nach der Geburt gewonnen wurden und in Tabelle V niedergelegt sind.

Da meine Resultate sich auf Serum beziehen, diejenigen der vorliegenden Autoren auf Vollblut, darf man mit einiger Bestimmtheit sagen, daß gleiche Unterschiede sich im Gesamtblut, wie im Serum finden lassen.

Wenn aus den gesamten Untersuchungsergebnissen überhaupt auf einen Unterschied des Reststickstoffbildes im mütterlichen und kindlichen Blute geschlossen werden darf, so sind es unzweifelhaft die Resultate bezüglich der Aminosäuren-N-Fraktion. Dieser Befund geht ohne weiteres aus den Mittelwerten, wie ganz besonders aus der Beobachtung jedes einzelnen Falles hervor, wo in jedem eine Differenz zugunsten des Kindes konstatiert wurde, nie eine Gleichheit der Werte und niemals ein umgekehrtes Verhalten.

Bei einer Breite von 4.80—10.20 mg% bei der Mutter und 5.78—13.44 mg% beim Kinde und dem Mittelwerte von 6.00 mg% bei der Mutter und 8.85 mg% beim Kinde, sowie einer Differenz der Durchschnittswerte von 2.85 mg%, die im einzelnen Falle oft noch höher ist, steht für mich unzweideutig fest, daß die Aminosäurequote im kindlichen Serum, gegenüber der im mütterlichen konstant erhöht ist und zwar um rund 30% des kindlichen Wertes. Infolgedessen stimme ich der Ansicht von Morse bei, daß von einer einfachen Diffusion der Aminosäuren von der Mutter zum Kinde und umgekehrt nicht die Rede sein kann. Dann besitzt die Plazenta absorbierende Fähigkeiten, wie schon Morse annimmt, die den Fötus auch außer der erhöhten Zufuhr noch vor Einbuße des Materials schützen sollen, weiterhin die Fähigkeit zu konzentrieren und zwar nach einer Seite, nämlich der kindlichen. Sie vermag somit gegen ein selbstgeschaffenes Konzentrationsgefälle zu arbeiten; weiterhin besitzt sie die Eigenschaften einer semipermeablen Membran, die allein zur Erklärung des Unterschiedes nicht ausreicht, da der Föt die Stoffe zu seinem Aufbau doch nicht selbst bildet, sondern von der Mutter bezieht, die Plazenta also aktiv beteiligt sein muß.

Harnsäurebestimmung.

Der bis jetzt innegehaltenen Einteilung folgend, bespreche ich zunächst die Arbeiten und Ergebnisse, die Bezug nehmen auf einen Vergleich der Blutharnsäurewerte von Normalen und Graviden.

Caldwell und Lyle (32) (nach Benedict)

Normale Nichtschwangere 3 mg% oder weniger

„ „ Schwangere 1.73 mg%.

Killian und Shervin (33) (nach Myers) Harnsäurewert in der Gravidität unterscheidet sich nicht von demjenigen der normalen nichtgraviden Frau.

Hardin (22) nach Benedict

Normale Nichtgravide 3.5 mg%
„ Gravide (1—6 Mo.) 2.61 mg%
„ „ (7—8 Mo.) 3.08 mg%.

Er findet eine Tendenz zum Steigen der Harnsäurewerte im Verlaufe der Gravidität.

Morris Slemons und Bogert (41) nach Benedict: Sie finden: „Daß der Harnsäurebetrag des Blutes während der unkomplizierten Schwangerschaft innerhalb der normalen Grenzen zu andern Zeiten fällt".

Briggs und Krebs (31): Harnsäurewert der Schwangerschaft zeigt nach ihnen keine wesentliche Veränderung im Vergleich zur Norm.

Howe und Givens (13): Konzentration von Blutharnsäure bei gebärenden Frauen übernormal.

Frey (15) findet bei der normalen Schwangerschaft die Harnsäurewerte innerhalb der physiologischen Schwankungen der Norm. Unter der Geburt ist nach ihm der Harnsäurewert an der oberen Grenze der Norm.

Bunker (26) Normale Schwangere 1—3 Mo. 2.3 mg%
Normale Schwangere im letzten Monat 3.8 mg%.

Plaß (16) Normale Nichtschwangere (Vollblut) 3 mg%
„ „ (Plasma) 3 mg%
„ Schwangere 3 mg%.

Nach ihm ist die Harnsäure nur in den Fällen erhöht, wo unmittelbar nach der Geburt das Blut entnommen wurde.

Stander und Duncan (21)

Normale Nichtschwangere 3.0 mg%
„ Schwangere 2.8 mg%.

Hellmuth (14) findet: „Unter der Geburt erreicht der Harnsäurespiegel in einer beträchtlichen Zahl der Fälle die obere Grenze der Norm beziehungsweise überschreitet sie leicht. Der Harnsäurebefund beruht nicht auf einer Dysfunktion der Nieren, wie er durch vergleichende Blut- und Harnuntersuchungen feststellte, sondern er zeigt nur, daß bei gesunden Graviden der Körper gegen Ende der Gravidität an der oberen Grenze seiner Leistungsfähigkeit angelangt sei, die Eiweißstoffwechselschlacken zu oxydieren."

King und Denis (37)

Normale Schwangere (1—8 Mo.) 1.9—3.1 mg%.

Boekelmann und Rother (38) im Ges.-Blut 8 10 Mo.2.74 mg% im Beginn der Geburt 2.86 mg%; post partum 3.46 mg%. Sie bestätigen hiermit die Befunde von Frey und Plaß. Uebereinstimmend finden alle Untersucher, daß die Harnsäurewerte in der Schwangerschaft innerhalb der physiologischen Schwankungen der Norm gelegen sind.

Meine Resultate wurden durch Serumuntersuchungen gewonnen nach der Methode von „Morris und Mc. Leod", wie sie in „Mandel und Stendel" angegeben ist. Ihr Prinzip ist folgendes: Das Blutfiltrat wird mit Chlorzink und Natriumkarbonat behandelt, darauf bildet sich ein Niederschlag, der in der Zentrifuge ausgeschleudert und dann mit Salzsäure gelöst wird. Zur Lösung kommt das Harnsäurereagenz, eine Arsenophosphorwolframsäure von bestimmter Zusammensetzung und zur Vertiefung der blauen Farbe Natriumzyanidlösung. Die entstehende blaue Farbe wird mit der einer Harnsäurevergleichslösung von bestimmtem Harnsäuregehalt verglichen. Die Methode wurde dem Authenrieth'schen Kolorimeter angepaßt; hierzu war eine Kurve zum Ablesen der Harnsäurewerte zu eichen. Meine mit dieser Methode ermittelten Werte sind in Tabelle VI wiedergegeben und ergeben von der Variationsbreite aus beurteilt — bei Graviden (2.28—3.92 mg%) im Vergleich zu denjenigen bei normalen Nichtgraviden (2,0-3,6 mg%) annähernd dasselbe Resultat. Nach ihrer klinischen Bedeutung beurteilt besteht bei Schwangeren nie eine Steigerung der Harnsäurewerte über die obere Grenze der Norm, wenn dieselbe nach Gudzent (49) mit 4.5 mg% angenommen wird. Doch suche ich nicht festzustellen, daß keine pathalogische Steigerung der Harnsäurewerte in der normalen Schwangerschaft besteht, sondern wie sich die Werte der Schwangeren zu denjenigen der normalen Nichtschwangeren Frau verhalten. Da ergibt sich schon bei sorgfältiger Abschätzung der Variationsbreite, daß eine geringe Steigerung zugunsten der graviden besteht, die deutlicher wird bei Beurteilung des individuellen Falles, bei welchem bei der Normalen unter 10 Fällen nur einmal ein Wert über 3.0 mg% gefunden wurde, während bei der Graviden unter 14 Fällen 10 mal Werte über 3.0 mg% gefunden wurden. Die Erhöhung zeigt sich auch eindeutig beim Vergleich des normalen Mittelwertes von 2.5 mg% mit dem der Schwangeren von 3.2 mg%.

Ich möchte meine Befunde dahin auslegen, daß die Harnsäurewerte in der Schwangerschaft innerhalb der physiologischen

Schwankung der Norm liegen, von einer geringen Steigerung abgesehen, aber innerhalb dieser Variationsbreite mehr an die obere Grenze zu liegen kommen. Dasselbe bestätigen die Untersuchungen von Bunker, Harding und Hellmuth. Ersterer erklärt die Erhöhung mit der Annahme einer toxischen Nierenschädigung am Ende der Gravidität, während ich sie in Uebereinstimmung mit Hellmuth so erklären möchte, daß der Harnsäurebefund der Schwangeren nicht auf eine Dysfunktion der Nieren zu beziehen ist, sondern, daß bei gesunden Graviden der Körper gegen Ende der Gravidität an der oberen Grenze seiner Leistungsfähigkeit angelangt, die Eiweißstoffwechselschlaken nur mühsam oxydiert.

Wenn auch in der Mehrzahl der Fälle der Harnsäurebefund kurz post partum annähernd derselbe ist, wie bei Schwangeren der letzten Graviditätsmonate, so ergibt doch der Vergleich der Mittelwerte (Schwangere 3.2 und post partum 3.9 mg%) eine Erhöhung der Harnsäure bei Frauen unmittelbar nach der Entbindung. Diese Erhöhung hängt mit einer Steigerung der Harnsäurewerte unter der Geburt und kurz nach der Geburt zusammen, wie die daraufhin angestellten Untersuchungen von Howe und Givens, Frey, Plaß, Hellmuth, sowie Boekelmann und Rother ergeben. In einigen meiner Fälle wurde die obere Grenze der Norm so weit überschritten, daß außer der Ueberschreitung der Oxydationsfähigkeit ein geringer Grad von Niereninsuffiziens angenommen werden muß, wie sie bei manchen Fällen durch die nicht ganz zu übersehenden besonderen Umstände, welche die Geburtstätigkeit schafft, gegeben sein kann.

Tabelle VI.

Norm.	mg %	Schwang.	mg %	Mutter	mg %	Kind	mg %
M.	2.40	Ri.	2.60	M.	7.00		6.16
We.	3.60	Ke.	3.80	H.	6.16		5.80
Ve.	2.08	Mi.	3.20	Ph.	3.96		4.00
Eb.	2.08	Gu.	3.12	R.	3.04		2.84
Eg.	2.92	Sa.	3.12	Fu.	2.95		2.95
Wa.	2.08	Re.	3.28	Schw.	3.08		3.08
Fr.	2.00	Al.	3.20	Fi.	7.16		7.64
Sch.	2.60	Fh.	2.92	Ko.	3.44		3.15
Kü.	2.44	Eb.	3.72	Her.	3.20		3.60
Di.	2.52	Fri.	3.92	Gi.	2.84		2.80
		Pf.	3.40	Un.	2.60		2.68
		He.	2.44	Bu.	2.60		2.76
		Söw.	3.48	Ri.	2.92		3.00
		Be.	2.28	He.	3.96		3.68
Mittel	2.50		3.20		3.90		3.90

Die Literatur der jetzt zu besprechenden Arbeiten über:

Vergleichende Harnsäurebestimmungen bei Mutter und Kind

ist nicht sehr umfangreich.

Kingsbury und Sedgwick (40) fanden im Vollblut: „Die Mittelwerte von 16 Harnsäurebestimmungen im mütterlichen und fötalen Blut ergeben identische Werte, gleich der unabhängigen Beobachtungen Slemons".

Mutter 3.1 mg%; Kind 3.1 mg%.

Morris Slemons und Bogert (41) fanden, daß „gleiche Werte für Harnsäure im mütterlichen und kindlichen Blut zeigen, daß die Harnsäure die Plazenta durch Diffusion passiert".

Hellmuth (23) berichtet: Mutter 2.0—7.0 mg%; Kind 2.0 bis 6.6 mg% überwiegend unter 4.0 mg%.

„Bereits unter der normal verlaufenden Geburt erreicht in einer beträchtlichen Zahl der Fälle der Blutharnsäurespiegel bei der Mutter die obere Grenze der Norm, beziehungsweise überschreitet sie."

Inbezug auf die Werte bei Mutter und Kind: „Es besteht also ein weitgehender Parallelismus im intermediären Harnsäurestoffwechsel bei Mutter und Kind, derart, daß bei erhöhtem Harnsäurespiegel in einer der beiden Zirkulationen auch in der anderen hohe Blutharnsäure-Werte vorhanden sind. Insoweit befinden wir uns in Uebereinstimmung mit amerikanischen Untersuchungen von Slemons-Bogert und Kingsbury-Sedgnick. „Doch zeigen auch bei ihnen Fälle, daß aus nicht näher bekannten Bedingungen Verschiedenheiten der Harnsäurekonzentration in beiden Kreisläufen auftreten können".

„Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß der intermediäre Harnsäurestoffwechsel bei Mutter und Kind unter physiologischen und pathologischen Bedingungen in weitgehendem Maße voneinander abhängt und sich gegenseitig beeinflußt, daß aber auch gelegentlich unter freilich uns heute noch unbekannten näheren Umständen deutliche Verschiedenheiten in der Konzentration der Blutharnsäure in dem einen oder anderen Kreislauf, besonders bei Erkrankungen der Mutter unter der Geburt (Eklampsien) festzustellen sind".

Soweit die Ergebnisse der Literatur, die besagen, daß bezüglich der Harnsäurewerte bei Mutter und Kind in weitestem

Maße Uebereinstimmung herrscht. Das Gleiche ergeben meine in Tabelle VI angeführten Versuchsresultate. Die deutlichste Gleichheit zeigen die Mittelwerte, die bei der Mutter wie auch beim Kinde 3.9 mg% betragen. Auch im individuellen Fall stimmen die Werte nahezu überein, mit geringen Schwankungen nach beiden Seiten. Einige Fälle zeigen etwas größere Abweichungen, die aber nicht konstant auf einer Seite liegen und somit auf eine ähnliche Tätigkeit der Plazenta, wie sie bei den Aminosäuren besprochen wurde, nicht schließen lassen. Ohne diese Differenz erklären zu können, möchte ich doch der Ansicht von Slemons-Boger beistimmen, die besagten, daß die Harnsäure die Plazenta durch Diffusion passiert.

Wahrscheinlich trifft diese Ansicht auch für alle anderen reinen Abbauprodukte zu, wenigstens auch bei dem gleich zu besprechenden praeformierten Kreatinin.

Wie Hellmuth finde ich eine Uebereinstimmung der Harnsäurewerte in beiden Kreisläufen derart, daß bei einem erhöhtem Harnsäurespiegel im mütterlichen ein gleichfalls erhöhter im kindlichen Blut gefunden wird. Auch liegen wie bei Hellmuth die fetalen Werte überwiegend unter 4.0 mg% ebenso wie in einer beträchtlichen Anzahl der Fälle der Blutharnsäurespiegel die obere Grenze des normalen überschreitet.

Trotzdem die Arbeiten der Literatur vorzugsweise im Vollblut angestellt wurden, meine jedoch im Serum, kann ein direkter Vergleich ohne weiteres statthaben, wie aus einer Arbeit von Plaß (16) hervorgeht, wonach derselbe sowohl im Vollblut wie im Plaßma gleiche Werte fand. Plasma und Serum werden wohl hinsichtlich der Harnsäure keine Unterschiede ergeben, so daß obige Annahme gerechtfertigt erscheint.

Bestimmung des praeformierten Kreatinin.

Für den Vergleich der Werte für praeformiertes Kreatinin bei der Schwangeren zur Normalen sind folgende Arbeiten von Bedeutung:

Chi. Che-Wang und M. L. Deutler (46) finden bei 24 Fällen normaler, nicht gravider Frauen 0.96—1.65 mg%.

Hellmuth (51) berichtet über normale Werte bei der Graviden.

Caldwell und Lyle (32) stellte fest: Normale Nichtschwangere 2.0 mg% oder weniger.

Normale Schwangere 1.73 mg%.

Killian und Shervin (33) fanden, daß sich die Kreatininwerte gravider Frauen nicht unterscheiden von denen Nichtgravider.

Briggs und Krebs (31) zeigen, daß die Kreatininwerte in der Schwangerschaft keine Veränderung im Vergleich zur Norm aufweisen.

Bunker (26) teilt mit, daß der Kreatininbefund in der Gravidität mit Werten von 1.3 – 1.4 mg% normal ist.

Hellmuth (14) konnte feststellen, daß sich die Blutkreatininwerte bei Schwangeren des 9. und 10. Monats vollständig im Bereich der Normalzahlen halten. Sie liegen unter 2.0 mg%.

60% aller Fälle liegen näher an 1.0 mg%. Die Muskelarbeit am Ende der Geburt ließ eine Erhöhung des Blutkreatinins vermuten, jedoch haben sich bei 42 Kreisenden die Werte näher bei 1.0 mg% als bei 2.0 mg% gehalten.

Durchgehend wurde somit festgestellt, daß keine Veränderung der Kreatininwerte der Schwangeren im Vergleich zur normalen nicht graviden Frau besteht.

Die Resultate meiner Untersuchungen entsprechen genau denen der Literatur. Sie wurden bereits 1925 von v. Oettingen (50) im Zentralblatt für Gynaekologie, Jahrgang 1925, Nr. 29 mit anderen Untersuchungen veröffentlicht, seien hier aber der besonderen Uebersicht wegen im einzelnen noch einmal angeführt. Die Werte sind aus Tabelle VII zu ersehen und wurden nach der Methode von Folin in der Modifikation nach Hahn und Krauß gefunden. Das Prinzip der Methode ist dies, daß das praeformierte Kreatinin des Blutfiltrates mit Hilfe einer Farbenreaktion bestimmt wird, daß es bei der Jaffé'schen Probe mit alkalischer Pikrinsäurelösung erhält. Die Farbe wird mit der verglichen, die eine Kreatininlösung von bekanntem Gehalt gibt. Verwendet wurde das Authenrieth'sche Kolorimeter mit einer eigens dafür geeichten Kurve.

Die Kreatininwerte von Schwangeren und Normalen, die sämtlich näher bei 1.0 mg% liegen, sind vollkommen identisch, sowohl bei Betrachtung der einzelnen Fälle wie auch der Mittelwerte, die bei Normalen 1.14 mg% und fast ebenso bei der Graviden 1.13 mg% betragen. Die Differenz der Mittelwerte von Schwangeren (1.14 mg%) und Kreißenden (1.28 mg%), noch eher die Beurteilung der einzelnen Fälle legt die Vermutung nahe, daß infolge der erhöhten Muskelarbeit unter der Geburt ein Anstieg des Kreatininspiegels im Blute Kreißender stattfindet. Jedoch be-

finden sich die Werte auch bei Kreißenden näher bei 1.0 mg%, worauf auch Hellmuth hinwies, so daß ein positives Urteil nicht abgegeben werden kann.

Ueber vergleichende Untersuchungen des Kreatininspiegels bei Mutter und Kind

liegen bis jetzt nur drei Arbeiten vor und zwar von:

Hunter und Campbell (48) im Plasma Mutter 1.15 mg%; Kind 1.21 mg%.

Sie bemerken hierzu: „Die Konzentration von Kreatinin im mütterlichen und fötalen Plasma differiert wenig. Wenn irgend eine wahrnehmbare Tendenz zu einer systematischen Differenz da ist, so liegt sie in Richtung zu einer leicht höheren Konzentration im Fötus. Es ist wahrscheinlich, daß der Plazentastoffwechsel von Kreatinin ein einfacher Vorgang der Diffusion ist.

D. D. Plaß (47) berichtet, daß mütterliches und kindliches Plasma die gleiche Menge praeformierten Kreatinins enthalten, die Werte die gleichen sind wie bei Nichtschwangeren und daß der Austausch zwischen Mutter und Kind auf dem Wege der Diffusion erfolgt.

Hellmuth (23) teilt mit: Uebereinstimmung zwischen Mutter und Kind hier am ausgeprägtesten. In vier Fällen Unterschiede und zwar immer beim Kinde etwa 0.5 bezw. 0.7 mg% höher.

Tabelle VII.

Norm. mg%	Schwang. 8., 9., 10. Monat mg%	Mutter mg%	Kind mg%
1.19	1.43	1.58	1.59
1.39	1.05	1.16	1.10
1.61	1.09	1.25	1.26
1.06	1.09	1.40	1.35
0.99	1.04	1.40	1.34
1.06	1.07	1.19	1.20
0.77	1.19	1.23	1.23
1.15	1.03	1.27	1.27
0.98	1.10	1.14	1.14
1.12	1.23	1.10	1.10
1.13	1.13	1.04	1.05
1.19	1.16	1.26	1.29
1.20	1.18	1.50	1.50
		1.50	1.50
		1.30	1.35
		1.04	1.04
Mittel 1.14	1.13	1.28	1.25

In Uebereinstimmung mit den vorliegenden Resultaten lauten meine Untersuchungsergebnisse in Tabelle VII, die nach der oben angebenen Methode gefunden und — wie dort angegeben — schon veröffentlicht wurden. Aus ihnen geht hervor, daß im individuellen Falle weitaus am häufigsten Uebereinstimmung herrscht. Die Unterschiede liegen in 6 Fällen auf Seiten des Kindes, in vier Fällen ist der Wert bei der Mutter etwas höher. Doch sind die Differenzen nicht so groß, daß sich bindende Schlüsse ziehen lassen, wie dies Hunter und Campbell, sowie Hellmuth tun konnten. Die Mittelwerte zeigen nahezu Gleichheit. Er beträgt bei der Mutter 1.28 mg%, beim Kinde 1.25 mg%. Die einzelnen Werte liegen sowohl bei der Mutter wie beim Kinde immer näher bei 1.0 mg% als bei 2.0 mg%. Nach vorliegenden Untersuchungen steht fest, daß, wenn eine Diffusion von Stoffen durch die Plazenta stattfindet, dies beim Kreatininaustausch von Mutter und Kind der Fall ist.

Das Verhalten der bisher besprochenen Stoffe bei pathologischen Fällen.

(Schwangerschaftstoxaemien, Eklampsien.)

Eiweiß-Bestimmung bei Eklampsie.

Dienst (3) berichtet einen geringeren Eiweißgehalt bei der Eklampsie als in der Gravidität.

Wuth (24) findet im Serum niedrige Eiweiß- und Erythrozytenwerte.

Plaß (27) teilt mit, daß bei Toxaemien der Eiweißgehalt sinkt und noch mehr nach der Entbindnng und Einsetzen der Behandlung.

Diese allgemein angenommene Verminderung des Serumeiweißes, fand auch ich in einem Falle schwerer Eklampsie. Vor der Operation betrug der Eiweißprozentgehalt 7.33%, nach der operativen Entbindung 6.81%. Die gefundenen Werte liegen an der unteren Grenze der für Schwangere beobachteten Werte, ebenso unter dem Mittelwerte für normale Nichtgravide.

Reststickstoffbestimmung.

In der Literatur liegen folgende Arbeiten vor:

Landsberg (6) Bei Schwangerschaftsniere Rest-N erhöht.

Dienst (3) Eklampsie intra partum 70.4 mg%, also erhöht.

Hellmuth (14) Bei der Eklampsie und ihren Vorstadien zeigt im allgemeinen der Rest-N keine ausgesprochene Erhöhung, ebenso auf der Höhe der Erkrankung.

Plaß (16) bei Toxikosen keine charakteristischen Veränderungen. Bei Toxikosen mit Konvulsionen Rest-N erhöht 13—52 mg%.

Tileston und Comfort (19) Eklampsie zeigt keinerlei Zurückhaltung von Stickstoffwechselprodukten.

Heesch (20) leichte Eklampsie 32.6 mg%; schwere Eklampsie 39 mg%.

„Unsere Untersuchungen haben also ganz überwiegend ergeben, daß tatsächlich bei den Eklampsien keine wesentlichen Steigerungen vorkommen".

Ferner findet er auch bei schwerer Eklampsie niedrige Rest-N Werte zwischen 19 und 25 mg%, ohne daß sich hier für durch ein Zurücktreten von Nierensymptomen vor anderen ein Grund angeben ließe.

Stander (21) Eklampsie Rest-N 33.3 mg%.

Wuth (24) Eklampsie Rest-N nicht erhöht.

Bunker (26) Eklampsie keine Abweichung von der Norm. Rest-N bei nephritischer Toxaemie erhöht und kann dadurch von echter Eklampsie nach ihm unterschieden werden.

Plaß (27) Rest-N bei Eklampsie innerhalb der Norm.

Hellmuth (23) Steigerungen im mütterlichen Blut gehen parallel mit Steigerungen im kindlichen Blut.

Killian und Shervin (33) bei Toxaemien Rest-N vermehrt. Eigene Untersuchungen an einem Fall von schwerer Eklampsie ergaben: Rest-N vor der Entbindung 32.64; nach der Geburt (Sectio) 35.70; Kind 39.60 mg%.

Schwangerschaftsniere 2 Fälle 32.88 mg% und 60.00 mg%. Somit stimmen meine an einzelnen Fällen gemachten Beobachtungen mit denen der Literatur überein, wonach bei Eklampsie keine ausgesprochene Rest-N Erhöhung stattfindet, im Gegensatz zur Schwangerschaftsniere, bei der Rest-N erhöht sein kann, ebenso finde ich wie Hellmuth und andere, daß, wenn Erhöhung des Rest-N bei der Mutter auftritt, dasselbe beim Kinde der Fall ist.

Harnstoff-N-bestimmung.

Literatur-Ergebnisse:

Spiegelberg (34) Harnstoff im Blute einer Eklamptischen auffallend vermehrt.

Butte (35) Harnstoff-N in Fällen, die einen leichten Verlauf nehmen, vermehrt; in solchen mit tödlichem Ausgang vermindert.

Zweifel (36) „Eine Vermehrung, Stauung, oder Zurückhaltung von Harnstoff im Blute Eklamptischer findet keineswegs statt."

Hellmuth (14) findet im Gegensatz zu Killian Shervin absolut und prozentual eine Erhöhung des Urea⁺-N.

Killian Shervin (33) Erniedrigung des Urea⁺-N bis zu 15—38% des Rest-N bei Toxaemien des hepat. Typus.

Plaß (16) Harnstoff-N besitzt Tendenz zum Steigen.

Stander (21) findet keine Veränderung bei Eklampsie.

Bunker (26) findet keine Veränderung bei Eklampsie im Gegensatz zur nephr. Toxaemie.

Morris Slemons (29) Steigerung im mütterlichen Blut bewirkt das Gleiche im kindlichen Blut.

Hellmuth (23) Auch unter pathologischen Verhältnissen ist der Harnstoffgehalt beim Kinde erhöht, wenn er bei der Mutter erhöht ist.

Die Meinungen der Literatur sind widersprechend. Aber sicher steht fest, daß bei der Eklampsie nicht durchgehend der Ureagehalt abnorm hoch ist, so daß dies hierfür ein Charakteristikum wäre.

Bei einem Fall von Eklampsie fand ich vor der Entbindung 20.40 mg% nach der Geburt (Sectio) 24.48 mg%. Das Kind hatte 21.84 mg% Harnstoff-N im Serum.

Schwangerschaftsniere Th.: 23 28 mg%; Br.: 40.32 mg%. Die Werte der von mir untersuchten Eklampsie erreichen die obere Grenze der Norm im Gegensatz zur Schwangerschaftsniere. Hier finde ich in einem Fall abnorm hohe Werte. Ferner fand sich bei Steigerung des Urea⁺-N gehaltes im Blute der Mutter eine gleichsinnige Erhöhung beim Kinde, eine Beobachtung, die schon Hellmuth und Slemons M. berichteten.

Aminosäurestickstoffbestimmung.

Morse findet, daß im allgemeinen auch bei Eklampsie und Praeklampsie, ebenso bei nephritischer Toxaemie keine Steigerung stattfinde.

Eigene Untersuchungen an zwei Fällen von Eklampsie zeigen, wie Morse angibt, normale Werte.

	Eklampsie	vor der Entbindung	7.12 mg%
1. Fall	„	nach „ „ (Sectio)	6.08 mg%
		Kind	11.24 mg%
	„	vor der Entbindung	4.96 mg%
2. Fall	„	nach „ „ (Sectio)	5.12 mg%

Ein Fall von Schwangerschaftsniere zeigte mit 8.0 mg% eine leichte Erhöhung.

Harnsäurebestimmung.

Hellmuth (14) findet: „Eine deutliche Steigerung des intermediären Harnsäure-Stoffwechsels im Sinne einer Erhöhung des Harnsäuregehaltes im Blut auf mehr als das dreifache der Normalwerte ist der auffallendste Befund in der Verschiebung des Rest-N Bildes bei Eklampsie und Vorstadien".

King, E. L. und W. Denis (37) finden bei Praeeklampsie und Eklampsie Harnsäure aufs dreifache erhöht.

Bockelmann und Rother (38) zeigen, daß mit der Schwere des Falles die Harnsäure zu steigen scheint.

Williams (39) berichtet über konstante Erhöhung der Harnsäure bei Eklampsie.

Eigene Untersuchungen ergaben bei Eklampsie

vor der Entbindung			3.21 mg%
nach „	„	(Sectio) I. Aderlaß	5.00 mg%
„ „	„	II. „	5.96 mg%

Der allgemein gefundenen Tatsache einer Erhöhung der Harnsäurewerte bei Eklampsie kann ich aus Mangel an Material keine Werte zufügen, doch konnte ich zeigen, wie Bockelmann nnd Rother angibt, daß bei einem sich verschlimmernden Falle der Harnsäuregehalt wie oben angegeben, von einem normalen zum pathologischen Wert anstieg.

Kreatininbestimmungen.

Literaturergebnisse:

Myers V. C. (18) „Kreatininmengen von 3—5 mg% sind prognotisch ungünstig und deuten auf baldigen Exitus hin".

Wuth (24) Kreatininwerte bei Eklampsie erhöht.

Caldwell (32) Unter 9 Fällen mit einem Kreatiningehalt von mehr als 3 mg% starben 5. Er berichtet, daß bei Kreatininretention die Prognose ernst zu stellen sei.

Eigene Beobachtung an 4 Eklampsien ergaben:

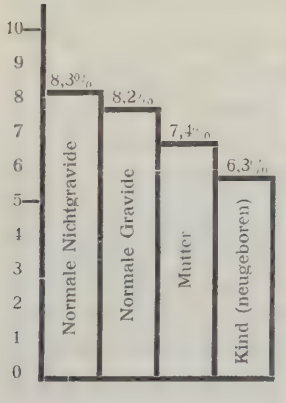
1. 4.29 mg% starb.
2. 2.06 „ % geheilt
3. 2.84 „ % „
4. 1.50 „ % „

An drei Fällen konnte ich eine leichte Erhöhung der Kreatininwerte feststellen, was auch die Resultate von Wuth und Caldwell zeigen. Gleichzeitig wurde durch einen Fall von tötlicher Eklampsie die Ansicht von Myers und Caldwell bestätigt, daß Werte über 3 mg% prognotisch ungünstig sind.

Zusammenfassung

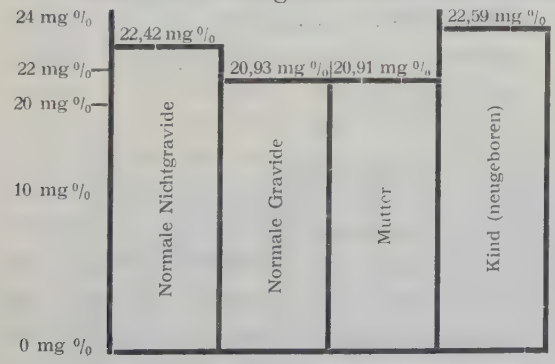
der Resultate meiner Arbeit an Hand folgender Kurven, die einen Vergleich der gefundenen Werte übersichtlicher gestalten.

I. Serumeiweiß.



Beim Serumeiweißprozentgehalt zeigt sich hiernach von der Normalen zur Schwangeren über die Mutter zum Kind ein konstantes Sinken der Werte. Die Ursache hierfür ist bei der Schwangeren in der Hydraemie, bei der Mutter nicht allein in der Hydraemie zu suchen, sondern hier spielt offenbar der post partum nachströmende Gewebssaft eine gewisse Rolle. Beim Kinde ist der Wasserreichtum der Gewebe, erkenntlich an dem guten Turgor des Neugeborenen, ein deutlicher Ausdruck für die im Blut gefundene Hydraemie.

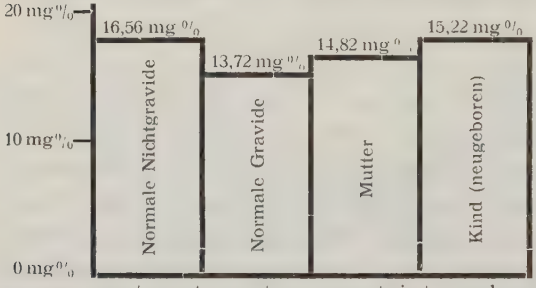
II. Reststickstoff.



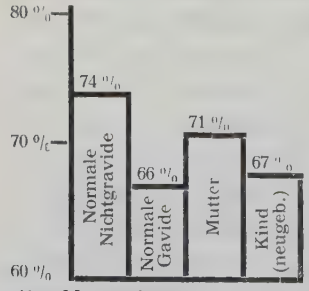
Nach der vorliegenden Tabelle ist nach leichtem Sinken zur unteren Grenze der Norm in der Schwangerschaft, und gleich tiefem Werte post partum bei der Mutter, ein Wiederansteigen des Wertes beim Kinde zu erkennen. Hiernach bewältigt der schwangere

Organismus offenbar gut eine durch die Schwangerschaft bedingte Mehrleistung, denn ein Ansteigen des Rest-Stickstoffes im Blute (Serum) der Schwangeren und der Mutter kurz post partum findet nicht statt. Der plazentare Austausch geschieht nicht ohne weiteres durch Diffusion; doch liegt kein Grund vor, abzulehnen, daß der nach Abzug der Aminosäuren verbleibende Rest-Stickstoff-Komplex durch Diffusion ausgetauscht wird. Jedenfalls kann für den Gesamt-Komplex des Rest-stickstoffes keine einfache Diffusion angenommen werden, sondern der Plazenta muß zum mindesten die Fähigkeit einer selektiv permeablen Membran, wenn nicht die eines aktiv tätigen Organs, im Sinne eines Zellverbandes, der ähnlich der Niere zu secernieren und zu konzentrieren versteht, zugesprochen werden.

III. Harnstoff-Stickstoff.



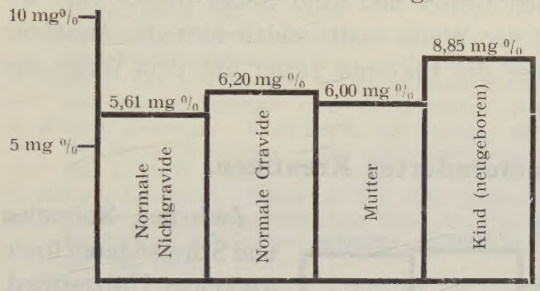
Bei Betrachtung der Harnstoffkurve ist zu erkennen, daß sich der Urea$^+$-Stickstoff absolut wie prozentual in der Gravidität (7—10 Monat) nach der unteren Grenze der Norm zu bewegt, bei der Mutter, im Vergleich zur Schwangeren, post partum etwas ansteigt, und zwischen Mutter und Kind annähernd gleich ist. Für Harnstoff kann somit reine Diffusion durch die Plazenta angenommen werden. Da die Harnstickstoff-Kurve keinen solchen Anstieg von Mutter zu Kind aufweist wie die Rest-Stickstoff-Kurve, ergeben die Prozentverhältnisse von Harnstoff-N zu Rest-N, wie in nebenstehender Kurve zum Ausdruck kommt, charakteristische Unterschiede zwischen Mutter und Kind und zwar dahin, daß die Prozentzahlen bei der Mutter höher sind wie beim Kinde. Da jedoch beim Kinde der Reststickstoff höher ist als bei der Mutter, der Harnstoff-Stickstoff aber die Hauptkomponente des Reststickstoffes darstellt, so muß das prozentuelle Minus an Harnstoff-Stickstoff beim Kinde durch eine



andere Reststickstoff-Fraktion derart behoben werden, daß beim Kinde durch diese Kompomente, der Reststickstoff-Komplex trotzdem erhöht bleibt: diese Komponente findet sich in der Fraktion des

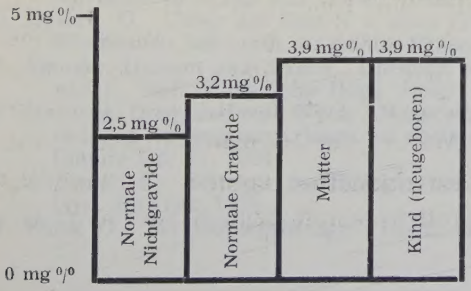
IV. Aminosäure-Stickstoffes.

Diese Kurve zeigt nur den einen charakteristischen Anstieg der Werte des Kindes im Vergleich zur Mutter, wie auch zur Schwangeren und zur Norm. Dieses Plus an Aminosäuren-N beim Kinde, hebt dessen relativen Mangel an Harnstoff-N infolge seines höher liegenden Rest-N soweit auf und hält ihn auf seinem im Vergleich zur Mutter höher liegenden Werte, der sonst unerklärlich wäre Bei den Aminosäuren scheint die Schwangerschaft doch einen leichten Anstieg zu bewirken, vielleicht infolge des Bedürfnisses des Fötus nach diesen Aufbaustoffen. Post partum findet sich bei der Mutter im Vergleich zur Schwangeren kein Unterschied. Die äußerst augenfällige Erhöhung im kindlichen Serum spricht gegen die Vorstellung eines plazentaren Stoffwechsels auf Grund reiner Osmose und Diffusion. Hier zeigt sich deutlich, daß die Placenta mehr ist als eine trennende Membran zwischen zwei Kreisläufen. Es müssen ihr Fähigkeiten zugesprochen werden, die nur ein aktiv tätiges Organ besitzen kann; denn nach dem vorliegenden Unterschiede in zweien durch sie getrennten und ihr zu beiden Seiten vorbeiströmenden Blutsorten, vermag die Placenta zu absorbieren, sezernieren, konzentrieren, und somit gegen ein osmotisches Gefälle, nämlich vom kindlichen Serum, zum mütterlichen zu arbeiten und dasselbe als für den Aufbau des Fötus unbedingt erforderlich, ständig zu erhalten.



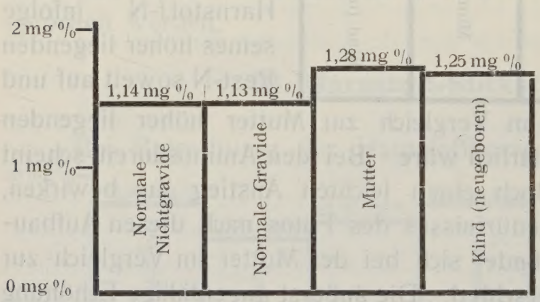
V. Harnsäure.

Nach dieser Kurve steigen deutlich die Werte der Schwangeren zur oberen Grenze der Norm hin an; dieser Anstieg wird kurz post partum durch Erhöhung des Harnsäurewertes der



Mutter noch überschritten. Hiernach ist für die Schwangere anzunehmen, daß sie an der Grenze der Leistungsfähigkeit angelangt ist, Eiweißstoffwechselschlacken zu oxydieren und zu entfernen; ferner, daß kurz post partum, vielleicht durch Hinzutreten eines geringen Grades von Niereninsuffiziens die Leistungsfähigkeit, die ihre obere Grenze fast erreicht hat, noch mehr in Anspruch genommen wird. Zwischen Mutter und Kind findet jedoch eine sofortige Ausbalancierung der Werte statt, sodaß sich die Annahme ergibt, daß die Harnsäure die Plazenta sicher auf dem Wege der Diffusion passiert.

VI. Praeformiertes Kreatinen.



Zwischen Normalen und Schwangeren finde ich keinen Unterschied. Bei der Mutter post partum im Vergleich zur Schwangeren ist ein geringer Anstieg zu beobachten, der, wenn er überhaupt erwähnt werden soll, von der erhöhten Muskelarbeit unter der Geburt herrühren könnte; zwischen Mutter und Kind kommt ein sofortiger Ausgleich der Werte zustande, sodaß auch für das praeformierte Kreatinin ebenso wie für die Harnsäure und den Harnstoff, eine Diffusion durch die Plazenta feststeht.

Literaturverzeichnis.

1. *Stander, H. J.* The blood chemistry during pregnancy. Bull. of John Hopk. Hosp. Bd. 35, 1924.
2. *Bergmann, E.* Serumeiweiß und Erythrocyten Bestimmungen an gesunden und hydrop. Schwangeren. Zentralblatt für Gynaekol. Jg. 48, 1924
3. *Dienst.* Die Eiweißstoffe im Blutplasma unter normalen Verhältnissen in der Schwangerschaft u. b. d. Eklampsie. Arch. f. Gyn. Bd. 109, H. 43.
4. *Albano Giovanni.* Contributio allo studio della concentrazione proteica del siero di sangue nello stato puerperale. Riv. ital. diginaer I. Teil, Bd. 2, H. 6. 1924.
5. *Albano Giovanni.* Dasselbe. Riv. ital. ginaecol. Bd. 3, 1924. II. Teil.
6. *Landsberg, E.* Untersuchungen über den Gehalt des Blutplasmas an Gesamteiweiß, Fibrinogen und Reststickstoff bei Schwangeren, Arch. f. Gyn. Bd. 92, 1910.
7. *Eckelt, K.* Zur Genese der Symptome der Schwangerschaftsniere. Zeitschr. f. Gyn. u. Geb. Bd. 81.
8. *Zangemeister, W.* Die Beschaffenheit des Blutes in der Schwangerschaft u. d. Geburt. Zeitschr. f. Geburt u. Gyn. Bd. 49.
9. *Zangemeister & Meißl.* Vergleichende Untersuchungen über mütterliches u. kindl. Blut u. Fruchtwasser usw. Münch. med. Wo. 1903, S. 673.
10. *Stander, H. & M. Tyler.* (New Haven) Wasser u. Aschengehalt im mütterl. u. fötal Blut Surgery gynaecol. and obstetrics, Vol. XXXI No. 3.
11. *Schloßmann, H.* Der Gehalt des Blutes am Aminosäuren und Polypetiden in Schwangerschaft, Geburt u. Wochenbett usw. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. XIII, Heft 3/4.
12. *Mahnert, Alf.* Ueber das Blutvolumen in der Schwangerschaft Arch. f. Gyn. Bd. 114, 1924.
13. *M, G. Howe u. m. H. Givens.* Chem. Untersuch. des mütterl. u. fötal. Blutes· Americ. Journal. of dis. of Chidren, Bd. 25 No. 1, 1923
14. *Hellmuth, K.* Rest-N am Ende der Gravidität, unter der Geburt u. i. Wochenbett, m. bes. Berücksichtigung der Graviditätstoxikosen Arch. f. Gyn., Bd. 118, 1923.
15. *Frey.* Zürich, Arch. f. Gyn., Bd. 120, 1923.
16. *Plaß, e. D.* Nonprotein nitrogen. constit of blood in Eklampsia and all condit. Journ. of the americ. med assoc., Bd. 82, 1924.
17. *Harding, O. J.* and Kathl. Drew: The nonprotein nitrogen and uric acid in blood invomiting of pregnancy. Journ. of abstetrics and Gynaecol. of the British Empire, Bd. 30.
18. *Myers, V. C.* Der Wert der chem. Blutuntersuchung zur Diagnose der Nierenfunktion. Albany med. annals, Bd. 37.
19. *Tileston and Comfort.* The total nonprotein nitrogen and the urea of the blood in bealth and diseae, Archiv. of intern. med. 1914 Nov.
20. *Heesch, O.* Ueber den Rest-N u. seine Fraktionen unter der Geburt u. im Wochenbett bei norm. u. pathol. Fällen. Arch. f. Gyn., Bd. 1924.
21. *Stander, Duncon and Sisson.* Chemical studies on the toxemias of pregnancy. Bull of the John Hopk Hosp. Bd. 36, 1925.
22. *Harding, Drew and von Wyck.* Nonprotein nitrogen and uric acid values in blood in pregnancy, Journ. of obstetr. and Gynace. of the the British Empire Bd. 31, 1924.
23. *Hellmuth, K.* Beiträge zur Biologie des Neugeborenen I. Mittg. Arch. f. Gyn, Bd. 123, 1924.
24. *Wuth, O.* Zur Eklampsiefrage. Dtsch. med. Wo. Jg. 48 Nr. 40, 1922.

25. *Williams, E. and Chr. Pillmann.* The chemical composition of blood during labour. Lancet, Bd. 207, Nr. 26, 1924.
26. *Bunker, Ch. W. O. and I. I. Mundel.* The value of blood chemistry in gregnancy. Journ. of americ med. assoc. Bd. 83, Noll. 1924
27. *Plaß, E. D.* Non protein retention during eclamp sia and allied conditions. Bull. of the John Hopk. Hosp. Bd. 35, 1924.
28. *Mandel u. Steudel.* Minimetrische Methoden der Blutuntersuchung. 2. Auflage Berlin-Leipzig Vereinigung wissenschaftlicher Verleger, 1924.
29. *Morris, Slemons and William Morris.* Reststickstoff u. Harnstoff im mütterl. u. fötal. Blut zur Zeit der Geburt. Bull of the John Hopk. Hosp., Vol. XXVII, Nr. 310.
30. *Chr. Pillmann, Williams.* Untersuchungen über die Beständigkeit der chem. Zusammensetzung des Blutes während der Schwangerschaft. Journ. of obstetr. and Gyn. of the British Empire, Vol. XXX, Nr. 2.
31. *Briggs and Krebs.* Americ Journ. of obstetr. a. Gyn. Vol. 67, 1923.
32. *Caldwell, W. E. & Wm. G. Lyle.* The blood chemistry in normal and anbnormal pregnancy. Americ Journ. of obstetries and gynaec. Bd. 2, 1921.
33. *Killian, I. A. and Carl P. Shervin.* Some chemical studies in normal and abnormal pregnancy I. Americ. Journ. of obstetr. a. Gyn. Bd. 2, 1921.
34. *Spiegelberg.* Archiv f. Gyn. Bd. 1, 1870.
35. *Butte.* Cpt. rend 116. 1894.
36. *Zweifel.* Archiv f. Gyn. 72, 1904.
37. *King, E. L. and W. Denis.* Uric acid in the blood in the toxemias of pregna ncy. Americ. Journ. of obstetr. and. Gyn. Bd. 7, 1924.
38. *O. Bockelmann and Rother.* Ueber den Harnsäuregehalt des Blutes in der Schwangerschaft. Zeitschrift für Geburt u. Gyn. 89, Heft 1, 1925.
39. *I. L. Williams.* Vermehrung der Harnsäure im Blute bei Schwangerschaftstoxikosen Journ of the americ. med. assoc. Bd. LXXVI. Nr. 19, 1921.
40. *F. C. Kingsbury and S. P, Sedgwick.* The uric acid content of the blood of new-borns. Journ of. biol. chem, Bd. 31, 1917.
41. *I. Morris Slemons and L. Jean Bogert.* The uric acid content of the matern. and fetal blood. Journ. of biol. chem. Bd. 32, 1917.
42. *Rosenbaum, S.* Das Verhalten von Aminosäuren im Blute. Zeitschrift f. d ges. med. Bd. 41, Heft 4/6.
43. *Wolpe, G.* Ueber Aminosäuren im Blutserum im Liquocerebropin. u. in Pfunktionsflüssigkeit. München Med. Wochenschr. Jg. 71. No 12, 1924.
44. *Arthur Morse.* Der Aminosäurestickstoff des Blutes in Fällen von normaler u. complizierter Schwangerschaft u. auch beim Neugeborenen. Bull. of the John Hopk. Hosp., Vol XXVIII, Nr. 316.
45. *I. Bock.* The amino acid nitrogen contents of the blood of varions species. Journ. of biol. chem Bd. 29, 1917.
46. *Chi.-Che.-Wang and M. L. Deutler.* Journ. of. biol. chem. Bd. 45, 1920.
47. *E. D. Plaß.* Placentare Uebertragungen, Bull. of the John Hopk. Hosp., Vol. XXVIII, Nr. 314.
48. *Andrew Hunter and W. R. Campbell.* The placental Transmission. of creatinine and creatine. Journ. of. biol. chem., Bd. 34, 1918.
49. *Hellmuth, K.* Blutstickstoffuntersuchungen am Ende der Gravidität, unter der Geburt u. im Wochenbett. Kl. Wochenschr., Nr. 50, 1922.
50. *Kj. v. Oettigen.* Der Salzstoffwechsel in der Placenta. Zentralblatt für Gynaekologie, Jahrg. 1925, Nr. 29.